

運動すればかぜをひかなくなりますか？

鈴 井 正 敏

I. はじめに

運動は人間の多くの機能を亢進させることが知られている。この効果はスポーツにおけるパフォーマンスの向上のみならず、運動療法や疾病予防などにも役立てられている。しかしながら、すべての機能にプラスの影響があるわけではない。たとえば、オーバートレーニングによるディコンディショニングの問題や運動中のケガ、心疾患などによる不慮の事故といったマイナスの影響もある。免疫機能に対してもプラス／マイナス両方の影響あると考えてよいだろう。経験的にはからだの弱かった子どもがスポーツをすることで強くなっていくことや、かぜをひきやすかった人がラジオ体操などの軽運動を継続することでかぜをひきにくくなることが知られている。これまでの研究でも適度な運動がかぜに対して予防的効果をもつことが分かっている。ところが、これとは反対にオリンピックに出るようなすばらしい身体能力を持った人がかぜをひきやすかったり、胃腸に不安を抱えていたりすることがある。今回の報告では、運動がかぜに対する防御機能を持つのか検討することにする。また、近年、笑いは免疫を上げる³⁾として注目されたNK細胞がその効果に関与するのかも考えてみたい。

II. 運動と上気道感染症

1. 激しい運動後の上気道感染症

運動が免疫へ影響することを指摘した身近な例はぜんそくである。文献的には50年以上も前から報告があり、これは小児に多く見られ、後に運動誘発性ぜんそくと言われるようになったものである⁵⁾。運動誘発性ぜんそくは運動後に副交感神経支配が優位になることによって起こる気道収縮が引き金になることが多い。ただし、ほとんど場合、その背景にはアトピー素因などアレルギー反応が関係している。また、運動そのものを治療として用いる運動療法もこの

病気がさがりかけている。とくに水泳には顕著な効果があり、入江陵介や千葉すずなど、トップアスリートのなかにもぜんそくをきっかけとして水泳を始めた選手も多い。免疫反応は大きく2つに分けて考えられている。ひとつは外来の病原やがんのような変性細胞に対する傷害反応(Th1反応)、もうひとつは花粉やハウスダストなどに対するアレルギー反応(Th2反応)である。残念ながら、運動誘発性ぜんそくを含む「アレルギー反応」はかぜ感染症のように「病原(ウイルス)に対する反応」とは異なるものである(Figure 1)。そのため、運動誘発性ぜんそくについては別の機会に報告したい。

1983年、南アフリカのPetersはウルトラマラソンの後に「かぜ=上気道感染症」にかかりやすくなることを報告している¹⁵⁾。上気道感染症とは一般的にかぜと呼ばれている症候群の病名である。おもな病原はライノウイルスやコロナウイルスなどであるが、実際に関連するウイルスは200以上に及ぶ。これと同様な報告はその後も続き、1987年のロサンジェルスマラソンの参加者を対象にした研究では、ランナーがレース後に上気道感染にかかる率は同じようにトレーニングをしているがレースに参加しなかったランナーに比べ6倍も高かったことを示している(Figure 2)¹¹⁾。これらをまとめてみると、マラソンなどの長時間レースの後には上気道感染への罹患率が2~6倍増加する⁸⁾。さらにトレーニング量の多い人ほど感染する率が上がるのが分かった。アスリートではこのように競技の後に感染することが多くなることは経験的に古くから知られており、選手自身やコーチにとっては頭の痛い問題でもあった。

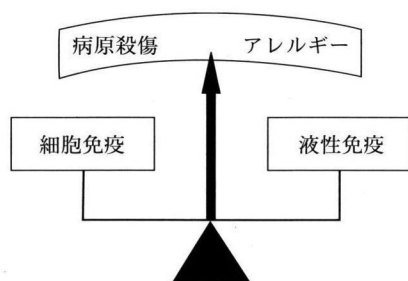


Figure 1 免疫の種類とバランス

免疫システムには細胞性免疫と液性免疫があり、細胞性免疫が活性化する状態では細胞傷害性に、液性免疫が活性化する状態では、アレルギー反応性になる。両者はバランスをとっていると考えられていて、片方が強く働いているときには逆の片方の活性は下がっている。

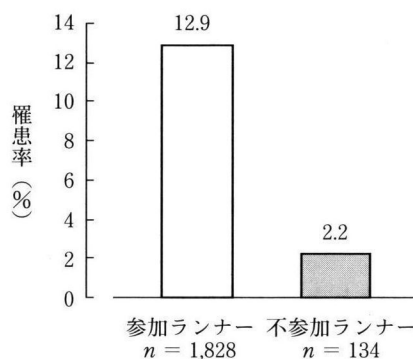


Figure 2 マラソンレース参加者の上気道感染症の罹患率¹¹⁾

2. トレーニングと上気道感染症

一過性の運動の影響とは逆に習慣的な運動が免疫機能を上げる可能性を示すことも報告されている。例えば、ウォーキングを習慣的に行っている高齢者の上気道感染症にかかる割合は同

運動すればかぜをひかなくなりますか？

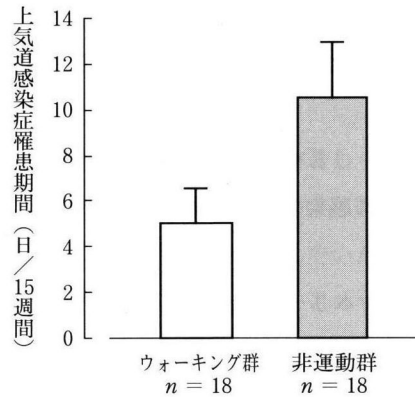


Figure 3 ウォーキングプログラム参加者の上気道感染症罹患日数^{4, 5)}

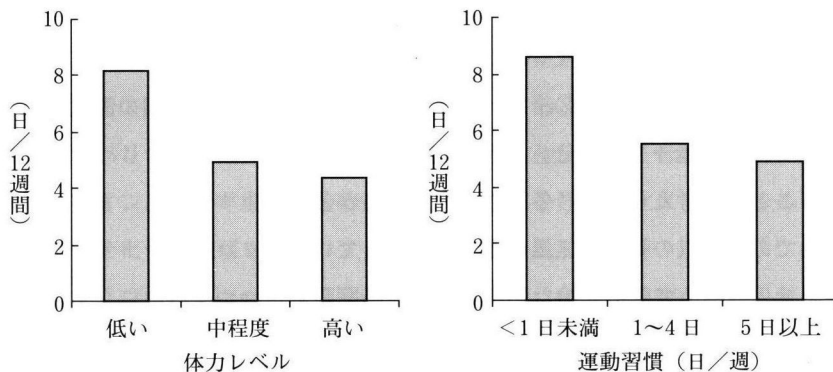


Figure 4 体力レベル・運動習慣と上気道感染症罹患日数

年代の人の感染率である 50%に比べ半分以下の 21%であったというもの¹⁰⁾。また、ウォーキングプログラムに参加した人は運動しない人に比べ、上気道感染症にかかる割合は変わらないが、感染日数は半分だったという報告である (Figure 3)¹²⁾。ただ、これらの報告は比較的小さな人数を対象にした研究であり、特殊なサンプルだけを扱っているのではないかと批判を受けていた。しかし、近年では数百人から千人を超えるコホート研究による報告も出てきている。Matthews らは 547 人の健康な人 (20~70 歳) を対象にした 12 ヶ月間の調査から、運動をしている人ほど上気道感染症になりにくく、それは男性でより明確だったことを報告している⁴⁾。Nieman らも 18~85 歳の 1,002 人を対象に 1 月から 4 月にかけての 12 週間の調査から、フィットネスレベルが高い人ほど、また、一週間当たりの運動をする回数が多い人ほど、上気道感染症に罹患した日数が少ないことを報告している (Figure 4)⁹⁾。このように、上気道感染症に対する運動の防御的効果がエビデンスとなりつつある。

Ⅲ. 運動時の免疫機能の変化とオープンウィンドウ仮説

1. 運動と免疫グロブリン

まず最初に、なぜ激しい運動後に感染率が増加するようなことが起こるだろうか考えてみたい。

Tomasi らはエリートクロスカントリースキーヤーの唾液中の免疫グロブリン A (Ig A) 濃度が低いことを観察しており、レースの後ではさらに低下が見られることを報告している (Figure 5)²⁰⁾。唾液中の免疫グロブリンは 分泌型 Ig A と呼ばれ、血液中の Ig A とは異なり、2 つが反対向きに重なった 2 量体の形態をしている。上気道感染症に罹患する場合、ウイルスはまさに上気道から侵入して感染する。Ig A は上気道粘膜の粘液中に分泌され、このような外来病原を破壊する役割を果たしている。唾液中の Ig A が低下するのは、①乾いた空気により粘膜が乾燥してしまうことと、②冷たい空気の曝露により粘膜細胞周辺の温度が低下して、粘膜細胞自体の機能が低下すること、③Ig A を産生する B 細胞機能をはじめとした免疫機能の低下があること、が考えられる。冬季に上気道感染が多く発生するのも、まさにこの①、②に示した理由である空気の乾燥と気温の低下が関係している。クロスカントリースキーなどの冬季イベントでは、とくに乾いた冷たい空気への長時間曝露がつづくことになる。ただし、運動後の上気道感染症は冬だけに報告されているわけではない。また、選手は練習中にはレースと同等またはそれ以上長時間にわたり乾いた冷たい空気に暴露することもあるが、毎回の練習後に必ず感染するわけではない。さらには、冬季に口呼吸で寝ている人が必ず上気道感染症に罹患するわけでもない。したがって、①、②はリスクファクターではあるが、絶対的な要因で

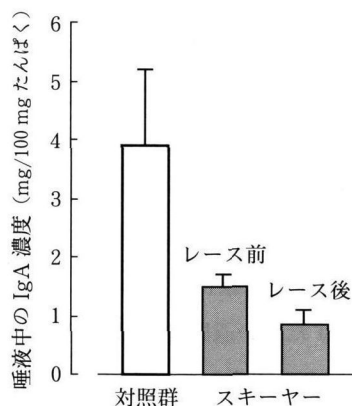


Figure 5 クロスカントリースキーヤーの唾液中の免疫グロブリン A 濃度

運動すればかぜをひかなくなりますか？

はなく、③の何らかの免疫機能の低下が背景になっている可能性が強い。

2. オープンウインドウ仮説

免疫細胞である白血球は安静時と運動時では動態が著しく変化する。安静時では循環血液中の白血球数は生体が持っている白血球の1%にすぎない。運動などのストレスが加わった場合には、脾臓やリンパ節、血管壁などの貯蔵部位で休んでいた白血球が急速に循環血中に動員される。また、この増加は全ての分画で同じように起こるのではなく、リンパ球や好中球では反応が大きい (Figure 6)。

ただし、運動強度の増加に伴った変化のパターンは異なり、好中球は直線的に、リンパ球は指数関数的に増加する。この反応の違いには動員のメカニズムの違いが反映されている。好中球の動員には血流量の増加が影響する。血流量は運動強度が高くなるにつれて直線的に増加する。好中球はこの流れの勢いの増加により貯蔵部位からはがされるようにして動員されると考えられている。一方、リンパ球の動員にはカテコールアミンの増加が反映されている。アドレナリンやノルアドレナリンは無酸素性作業閾値を超える強度になると急激に増加する。これらのカテコールアミンがリンパ球上の接着分子 (リンパ球を貯蔵部位につなぎ止める機能分子) の発現を低下させたり、脱落させたりするために動員される^{7), 18)}。

これに対して、白血球のなかでも好酸球や好塩基球ではほとんど変化がみられない。また、リンパ球のなかでとくに増加が大きいのはNK細胞で、次にキラーT細胞、ヘルパーT細胞、B細胞と続く。これは細胞膜上のアドレナリンレセプターの発現量が異なることに起因する。最大強度のような強い運動では、NK細胞の増加は極めて顕著となり、その濃度は安静時濃度の5倍にまで上がることがある。このとき、総白血球数は1.5倍ほどしか増加しないので比率から考えてもいかにNK細胞数の増加が大きいかわかる。このように自然免疫の第一戦で戦

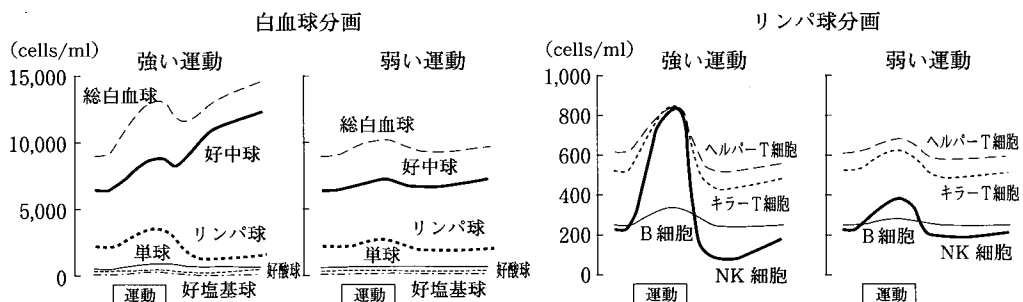


Figure 6 運動前後の白血球・リンパ球濃度の変化

強い運動では好中球とリンパ球の変化が顕著になる。好中球は2つのピークを持つ変化をする。リンパ球のなかでNK細胞は増加の程度も大きい、運動後の低下も大きく、安静レベルより低下する。弱い運動では変化の程度が少なくなり、好中球の回復期のピークやNK細胞の低下はほとんどなくなる。

う好中球とNK細胞が運動により顕著な増加を示す。このことはヒトという種が存続してきた歴史を表しているのかもしれない。つまり、外敵と戦ったり、逃避したりする過程で出血性の外傷をくり返し、それに対して効果的な防御システムを構築してきた結果がこのような運動中の動員反応として残っているように見える。

運動を終了するとこれらの反応は急速に収束することになる。このうち特徴的なのは好中球とリンパ球の変動パターンである。好中球は運動終了直後から急速に低下するが、数10分後には再び増加をくり返す二相性のパターンを示す。この2回目の増加は骨髓から新しい細胞が動員されてきていることが分かっている¹⁹⁾。一方、リンパ球も終了直後から低下するが、こちらの低下は安静値を下回ってから回復する。リンパ球の分画別にこの低下をみると、運動中に大きな増加を示した細胞ほど大きな低下を示す。つまり、NK細胞が著しい低下を示すことになる。運動後にみられる反応も運動強度に依存しており、強度が高ければ高いほど明確な変化を示し、逆に強度が低い場合には好中球の2回目の増加もリンパ球の低下もほとんど見られない。

また、NK細胞は濃度の増減にともなって傷害活性も変化する。つまり、運動強度が高いほど傷害活性は高くなるが、運動が終了すると速やかに低下する。有酸素運動のような強度が低い運動の場合には運動中の増加の程度低く（ただし有意ではある）、運動後の低下も小さなものである。このときの傷害活性は個々の細胞の活性が変化しているのではなく、細胞数の変化が反映されているものである。強い運動の後にはこの他にリンパ球のマイトジェン刺激による増殖能の低下、B細胞の抗体産生能の低下も報告されている。したがって、運動後には一時的ではあるが、複数の免疫機能が抑制される状態になる。

Pedersen らはこの抑制状態を「オープンウインドウ」(Figure 7) と称し、この時期に病原に暴露すると感染の危険性が増加するという考え方を示した¹⁴⁾。現在、この仮説は運動と免

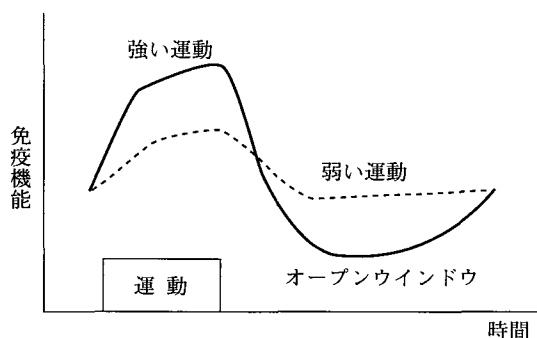


Figure 7 オープンウインドウ¹⁶⁾

強い運動は運動後に免疫抑制を引き起こし、感染しやすい状態「オープンウインドウ」をもたらす。

運動すればかぜをひかなくなりますか？

疫機能を考えるうえで代表的なモデルとなっている。これは前述したようなマラソンのような激しい運動後に起こる上気道感染症の増加にも良く当てはまる。NK 細胞活性の変化はまさにこの仮説を考えるうえでもとになった反応である。ただし、毎日のように激しい運動を行っているトップアスリートが練習毎に何かに感染するようなことはなく、またチームスポーツのように全員が同じように激しい運動をしても一斉に感染するようなことはほとんどみられない。免疫細胞をみても数時間にわたる一時的な抑制はあるが、これも個々の細胞の機能が低下しているのではなく、多くの場合は循環血中や測定組織における数（＝濃度）や割合が少なくなっている現象と考えてよい。とすれば、より免疫機能が下がる状態、たとえば細胞自体の機能低下が背景にあるときにオープンウィンドウが起こればと理解した方が適切に思える。

IV. NK 細胞の特徴と上気道感染症との関係

それではNK 細胞は生体内ではどのような働きをしているのだろうか。NK 細胞は細胞内に傷害活性を持つアズール顆粒を有する大型のリンパ球である。リンパ球内の比率は安静時では10%程度の小さな分画であるが、身体的、または精神的ストレスによって割合は大きく変動することは先に述べたとおりである。生体内では傷害活性とサイトカイン分泌能によって、ウイルス感染やがん化により変性した細胞を除去する役割を果たしている。この機能により自然免疫の第一戦を担っている細胞である。実際、長期間にわたる追跡ではNK 細胞活性が低い人のがんの発生率が高かったり (Figure 8)²⁾、NK 細胞を欠損させたモデルマウスではがん転移が亢進したりすること¹⁶⁾が報告されている。

一般に白血球を分類するためにはモノクローナル抗体による染色を利用する。ヒトのNK 細胞を分類する特定マーカーは無く、国際的にはCD 分類における $CD 3^{-}CD 16^{+}CD 56^{+}$ 細胞をNK 細胞としている。NK 細胞はさらにCD 56 の発現強度によって2つのサブセットに分類される。CD 56 の発現が弱い $CD 56^{dim}$ NK 細胞は主たる分画（NK 細胞全体の約90%）で強い傷害活性を持つ。これに対し、CD 56 の発現が強い $CD 56^{bright}$ NK 細胞は総NK 細胞の10%以下、リンパ球全体からすれば1%以下の分画であるが、高いサイトカイン分泌能とサイトカインレセプター発現を持つ。この特徴から $CD 56^{dim}$ NK 細胞はおもに変異細胞の除去に、 $CD 56^{bright}$ NK 細胞は免疫調整に働いていると考えられている。生体内分布も $CD 56^{dim}$ NK 細胞が末梢血や脾臓に分布するのに対し、 $CD 56^{bright}$ NK 細胞はリンパ節や胸腺、さらには子宮内膜や炎症部位に存在するというように全く異なっている。興味深いのは本来「非自己」を排除する役割を持つ免疫細胞であるNK 細胞のサブセット（ $CD 56^{bright}$ 細胞）が子宮ではむしろ逆に妊娠をうまく継続させるように働いていることである。

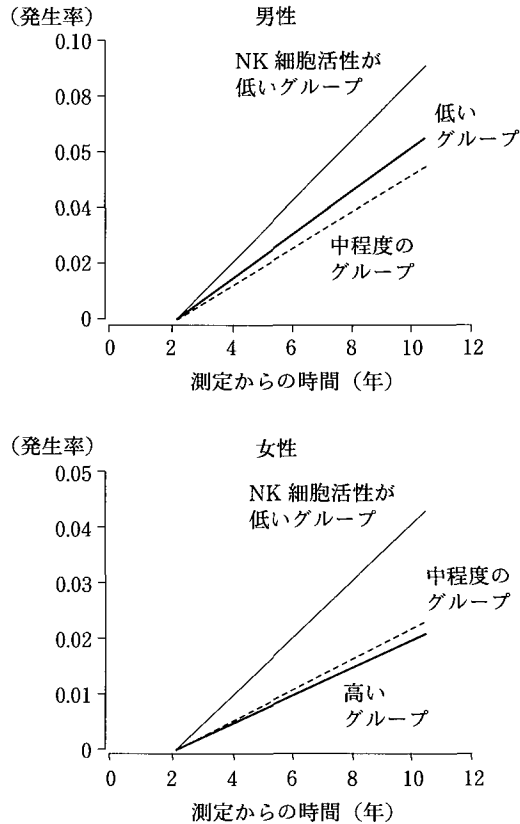


Figure 8 NK細胞活性とがんの累積発生率の関係²⁾

NK細胞活性別にがんの発生を11年間にわたり追跡した結果、NK細胞活性の高いグループ（男性：> 58%，女性：> 51%）と中ぐらゐのグループ（男性：43-58%，女性：35-51%）に比べて、低いグループ（男性：≤ 42%，女性：≤ 34%）の発生率が高いことが示された。

このように重要な役割を果たすNK細胞であるが、万能ではない。ウイルス感染においてもむしろ限定的なウイルスしか対応していないのかもしれない。NK細胞が直接関与する感染症の代表的なものが、ヘルペスウイルス科に属するサイトメガロウイルス感染症である¹³⁾。Bironら¹⁾は先天的にNK細胞を欠乏している患者が重症のヘルペス感染をくり返すことを報告している。これに対して、NK細胞が上気道感染症に直接かかわっているというエビデンスは存在しない。ただし、インフルエンザ感染時の初期のINF- γ の増加はNK細胞由来であること⁶⁾、ウイルス感染初期の扁桃腺においてCD56^{bright} NK細胞からのINF- γ 分泌が顕著であることなどが報告されている¹⁷⁾。これらのことから推測すると、NK細胞はINF- γ の分泌やcell to cell contactを介して、T細胞やB細胞を活性化し、関節的には上気道感染症に防御的に働いている可能性がある。

V. 考えられる可能性

それではなぜ、運動によって感染しやすくなったり、しにくくなったりするのだろうか。現時点ではそのメカニズムはまだ解明されていない。推測の域を出ないが、可能性としては免疫細胞のターンオーバー（新しい細胞と古い細胞の入れ替わり）が関連していると考えている。免疫細胞は早いものでは数時間、遅いものでは数週間で死を迎える。つまり、生体の免疫細胞は常に新しい細胞と入れ代わることによって、一定の数を維持しているという動的なバランスの上に成り立っているものである。運動はこの代謝を早くする可能性がある。その刺激が適度で、加えて適切な回復期間があれば若くて機能が低い細胞が存在する状態になる。逆に、運動が過度で、休養も不十分な場合では未成熟な細胞の動員が多くなり、機能の低い細胞が多い状態になる。いいかえれば、健康のための適度な運動であれば、免疫細胞の活動性がより高くなるのでかぜをひきにくくなるが、アスリートがハードな練習をくり返しているような状態では機能の低い未成熟細胞が多くなることにより、免疫機能が低下して感染しやすくなってしまいうということである。また、同じようにハードなトレーニングをしている人たちでも、感染しやすさが異なるのは、生体のその他の条件、たとえば栄養状態やストレス状態、また、遺伝的な背景の違いなどが、免疫機能に影響しているのではないだろうか。

VI. ま と め

運動はやり方によって免疫機能を上げる効果も、下げる効果もある。適度に行えば上気道感染症に対しても防御的な役割を果たすことになる。逆に強い運動を十分な休養もなしで行う場合には免疫低下を引き起こし、易感染性が高くなる。一過性の運動で生じる「オープンウィンドウ」が直接的に易感染性と関連しているとは考えにくい。激しい運動を繰り返すような状況下で、さらに加えて、免疫細胞自体の機能低下が起こるような状況でもなければ、感染しやすくなるはないだろう。運動はどのような強度の運動であろうが、免疫細胞へ刺激（アポトーシスやレセプターへの修飾）は入る可能性がある。適度な刺激が細胞の適切なターンオーバーを生み、高い免疫能を獲得することになる。それでは適度な刺激とはどのような運動であろうか。若くて健康な人であれば、絶対的な強度は高くても、一時的に大きな「オープンウィンドウ」が起きようとも、適度な休養があれば問題はない。一方、中高年以降では体力に見合った強度が運動を安全に行う条件となる。以前、健康のための運動の目安として、ニコニコペースという強度が推奨されていた。これはニコニコしながらでも運動が継続できるペースという意味

である。笑いは免疫機能を増加させるという。実は笑いがNK細胞活性を上げるのも興奮してカテコールアミンが出るからである。つまり、運動といっしょで細胞数の変化で活性が変わるのであり、細胞の質が変わっているわけではない。本当にいい効果を得るためにはひとときの大笑いではなく、毎日笑う必要があるのかもしれない。このような快い情報のレセプタは免疫細胞にもあり、活性を上げるように働くという。運動はニコニコペースで、そして、適度な休養をとってニコニコと継続するのがいいようである。

参考文献

- 1) Biron CA, Byron KS, Sullivan JL., Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med*, 320(26): 1731-1735, 1989.
- 2) Imai K, Matsuyama S, Miyake S, et al., Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*, 356(9244): 1795-1799, 2000.
- 3) 伊丹仁朗, 昇幹夫, 手嶋秀毅, 笑いと免疫能, 心身医学, 34(7), 565-571, 1994.
- 4) Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, et al., Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection, *Med Sci Sports Exerc*, 34(8): 1242-1248, 2002.
- 5) McNeill RS, Nairn JR, Millar JS et al., Exercise-induced asthma, *QJ Med*, 35(137): 55-67, 1966.
- 6) Monteiro JM, Harvey C, Trinchieri G., Role of interleukin-12 in primary influenza virus infection, *J Virol*, 72(6): 4825-4831, 1998.
- 7) Nagao F, Suzui M, Takeda K, et al., Mobilization of NK cells by exercise: downmodulation of adhesion molecules on NK cells by catecholamines. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(4): R1251-R1256, 2000
- 8) Nieman DC, Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc*, 26(2): 128-139, 1994.
- 9) Nieman DC, Henson DA, Austin MD, et al., Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med*, Nov 1 epub ahead of print, 2010.
- 10) Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, et al., Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc*, 25(7): 823-831, 1993.
- 11) Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, et al., Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness*, 30(3): 316-328, 1990.
- 12) Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, et al., The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*, 11(6): 467-473, 1990.
- 13) Orange JS, Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. *Microbes Infect*, 4(15): 1545-1558, 2002.
- 14) Pedersen BK, Ullum H, NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc*, 26(2): 140-146, 1994.
- 15) Peters EM, Bateman ED, Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *S Afr Med J*, 64: 582-584, 1983.
- 16) 反町典子, ナチュラルキラー (NK) 細胞とは? http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/general/qa_

運動すればかぜをひかなくなりますか？

pdf/sorimachi.pdf.

- 17) Strowig T, Brilot F, Arrey F, et al., Tonsillar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN-gamma. PLoS Pathog, 4(2): e27, 2008.
- 18) 鈴木正敏, 運動と免疫, 黒澤尚編「運動器慢性疾患に対する運動療法」, 31-39, 金原出版株式会社, 東京, 2009.
- 19) 鈴木克彦, 好中球と炎症性サイトカイン, 宮村実晴編「新運動生理学 (上巻)」, 真興交易医書出版部, 東京, 350-363, 2001.
- 20) Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, et al., Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. J Clin Immunol, 2(3): 173-178, 1982.

Exercise and Upper Respiratory Tract Infections

Masatoshi Suzui

Exercise has both negative and positive effects on immune functions. High intensity exercise often increases the incidence of upper respiratory tract infections (URTIs). On the other hand, regular moderate exercise seems to up-regulate the immune function. Acute exercise induces different mobilizations of immune cells during and after exercise, which affect immune functions. For example, natural killer (NK) cell mobilization causes changes in cytolytic activity. NK cell cytotoxicity decreases under the resting level after high intensity exercise. Several other immune functions are also inhibited. This period of down-regulation is known as the “Open Window” as it is associated with increased susceptibility to infections. However, many athletes participated in daily vigorous exercise sessions and do not experience any infections. Probably, an individual with lower immune function is predisposed to the increased risk of URTI. In contrast, moderate exercise seems to improve the ability of the immune system to protect the host from infection. This study speculates that the cell turn-over rate of immune cells is an important factor in determining whether exercise is beneficial or not. Low and high intensity exercise can stimulate immune cell turn-over rate. Adequate stimulation induces a proper turn-over rate and cell development, thus activating the immune function completely. However, if the turn-over rate is too fast, the proportion of immature immune cells increases, and immune function can be dysregulated. These responses might reflect different individual susceptibilities to URTIs.